

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

853

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bernard PETIT

Né le 20 avril 1915, à Chabris (Indre)

Contribution à l'Étude de la Chimiothérapie

par les

Composés organiques du Soufre
des Vulvo-vaginites blennorrhagiques
des petites filles

Président : M. MONDOR, *Professeur*

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bernard PETIT

Né le 20 avril 1915, à Chabris (Indre)

Contribution à l'Étude de la Chimiothérapie

par les

Composés organiques du Soufre
des Vulvo-vaginites blennorrhagiques
des petites filles

Président : M. MONDOR, *Professeur*

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1939

DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	OLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.).. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÉNÉGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER ... Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	}	BASSET.	}
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT			
(Pasteur).			
SÉZARY.			

MM.	
ÉCALLE.	}
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

ET A TOUS MES PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MONDOR

Professeur de Pathologie chirurgicale
à la Faculté de Médecine de Paris

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommage de notre respectueuse re-
connaissance.*

A TOUS MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Contribution à l'Étude de la Chimiothérapie par les Composés organiques du Soufre des Vulvo-vaginites blennorrhagiques des petites filles

INTRODUCTION

Au cours de nos études médicales, à plusieurs reprises nous avons eu l'occasion de soigner des vulvo-vaginites blennorrhagiques des petites filles. Il nous a semblé intéressant d'en faire le sujet de notre thèse. Primitivement nous avions envisagé d'en faire une étude d'ensemble, tant clinique que thérapeutique. Malheureusement les circonstances actuelles nous obligent à limiter notre ambition ; par suite du manque de temps et de l'impossibilité de nous documenter suffisamment nous sommes forcés à restreindre notre champ de recherches à un chapitre limité, en donnant un aperçu sur quelques travaux français et étrangers concernant le *traitement des vulvo-vaginites blennorrhagiques des petites filles par des composés organiques du soufre*.

Quoique récent, ce mode de traitement comporte déjà une bibliographie importante et de nombreux travaux de valeur ; quelques-uns d'entre eux nous ont été accessibles, d'autres n'ont pu être consultés. Nous

nous excusons de ces lacunes n'ayant pas eu la possibilité de pousser nos recherches à fond.

Dans ce modeste travail nous rappellerons dans un premier chapitre, un *aperçu clinique* sur la vulvo-vaginite, dans un deuxième chapitre les *corps organiques soufrés* et dans un troisième le *traitement* proprement dit. Nous terminons par des *conclusions* et la *bibliographie* récente sur cette question.

APERÇU CLINIQUE

sur la vulvo-vaginite blennorrhagique des petites filles.

Disons d'abord que la vulvo-vaginite blennorrhagique doit être différenciée des vulvo-vaginites simples ou catarrhales, qui d'une part ne reconnaissent pas l'agent causal, le gonocoque, et qui, d'autre part, cèdent rapidement à des mesures ordinaires des soins d'hygiène.

La vulvo-vaginite blennorrhagique se caractérise particulièrement par sa résistance au traitement, sa tendance à la chronicité et des complications parfois graves qu'elle peut entraîner.

Du point de vue *étiologique*, la transmission peut être *directe*, comme par exemple quand l'enfant partage le lit d'une parente infectée ou dès sa naissance par sa mère au cours d'un accouchement par le siège. Elle peut être *indirecte*, grâce à une blennorrhagie familiale ou hospitalière dans la plupart des cas.

Cliniquement on peut distinguer des formes *aiguës*, *subaiguës* et *chroniques* (Douay).

Dans sa *forme aiguë*, l'enfant se plaint de démangeaisons, d'une sensation de cuisson de la vulve et de

la face interne des cuisses. La fillette éprouve des douleurs à la miction, il y a parfois un peu de fièvre, des pertes purulentes épaisses, jaune verdâtre.

A l'examen, on trouve une vulve rouge oedématiée et on voit du pus sortir par l'orifice hyménal.

Quant à la *forme chronique*, qui peut survenir d'emblée ou faire suite à la forme aiguë, elle ne révèle aucune douleur, aucun signe général, se caractérisant surtout par des pertes séro-purulentes, n'ayant aucune tendance à s'atténuer et pouvant présenter souvent des poussées aiguës.

Comme *complications* qu'on peut classer en *locales* ou *générales*, nous pouvons énumérer parmi les premières :

des ulcérations vulvaires, des excoriations, des bartholinites, fréquemment une ano-rectite et presque toujours une urétrite à la phase aiguë de la maladie. Parfois des hémorragies vulvaires.

Deux des complications sont particulièrement à relever : d'une part la *cystite* qui s'exprime par de violents frissons, de la fièvre (39°, 40°), des mictions douloureuses, fréquentes, purulentes ; cette cystite est à colibacilles et exceptionnellement à gonocoques.

La deuxième complication est la *péritonite* par infection ascendante gonococcique. Cette péritonite peut être *généralisée* et guérir spontanément dans les cas où l'infection reste limitée au péritoine. La péritonite peut être *localisée* en prenant la forme de *pelvi-péritonite* qui cède au repos et à la glace, ou de la *salpingo-*

ovarite, souvent latente, mais qui, ultérieurement, peut causer la stérilité.

Comme complication à distance et d'ordre général on peut citer l'*ophtalmie* d'abord unilatérale, puis bilatérale qui, toutefois, présente un caractère moins grave que chez le nourrisson.

Enfin, le *rhumatisme blennorrhagique* qui, par son allure, ne se différencie pas de celui de l'adulte.

Le *diagnostic* pourra se confirmer surtout par l'examen bactériologique du pus.

LES COMPOSÉS ORGANIQUES DU SOUFRE

La chimiothérapie des affections bactériennes par les dérivés organiques du *soufre* est encore toute récente. Cependant il existe déjà à l'heure actuelle une documentation abondante sur ce sujet indiquant sa remarquable efficacité. Cette thérapeutique tentée d'abord sur des infections à streptocoques, fut ensuite essayée sur les méningococcies et finalement sur les gonococcies.

Comme tout produit actif, ces corps chimiques sont doués d'un certain pouvoir toxique et comme le disent entre autres Martin et Delaunay, « sans être dangereux ils doivent être maniés avec prudence et prescrits seulement après un examen clinique attentif du fonctionnement normal des principaux viscères ».

Rappelons avec Palazzoli et Bovet les principaux composés organiques du soufre employés dans la thérapeutique de la blennorrhagie et qui se sont montrés actifs :

Les *sulfamides* qui comprennent le 1162 F, désigné dans la littérature anglo-américaine sous le nom de *sulfanilamide* et le DB 90 ou l'*Uliron*.

Le *sulfone* comprenant le 1399 F, portant le nom de Rodilone.

D'après une enquête parue en 1938, dans la *Vie médicale*, il est démontré que les auteurs qui ont utilisé ces corps dans le traitement de la blennorrhagie ont unanimement enregistré des succès inconnus jusqu'à ce jour par les autres moyens thérapeutiques.

« Les incidents signalés, écrivent Palazzoli et Bovet, ont été le plus souvent la conséquence d'erreurs de posologie, les produits étant prescrits à doses trop élevées, ou encore à des incompatibilités médicamenteuses ».

En général, tous ces produits sont absorbés par la voie buccale ; en ce qui concerne le paraminobenzène sulfonamide, il peut être également employé par voie intraveineuse dans une solution de sérum physiologique à 0,8 %.

TRAITEMENT

Jusqu'en 1936, le traitement des vulvo-vaginités infantiles était pratiquement réduit à des traitements locaux, tandis que les traitements généraux ne donnaient le plus souvent que des résultats médiocres.

Au cours de l'année 1937, écrivent Gaté et Cuilleret, Durel en France, et Herrold, Dees, Colston en Amérique, préconisent simultanément une nouvelle chimiothérapie gonococcique : l'administration *per os* du para-amino-phényl-sulfamide (1162 F), qui, à des doses convenables, permet de guérir la blennorrhagie à l'exclusion des soins locaux. En 1937, Gaté et Cuilleret rapportent à la Société française de Dermatologie les résultats obtenus par cette méthode. Au Congrès de Gynécologie (1938), ils communiquent 7 cas de vulvo-vaginites gonococciques traitées par le 1162 F. Ces auteurs ont obtenu des résultats très encourageants qui leur permettent d'affirmer que les nouveaux produits 1162 F et dérivés constituent une arme extrêmement puissante et d'efficacité vraiment rapide.

En 1937, en Amérique, on ne trouve la relation que d'un total de 19 cas de vaginites blennorrhagiques (Ha-

german, Carey, Lewis et Adler) traités par ce produit. Dans 12 de ces cas on relève une guérison apparente, une récurrence et 7 cas non influencés par la sulfanilamide.

Dans le rapport très documenté de Marcel, ce dernier rappelle un certain nombre de travaux avec résultats satisfaisants.

Lewis et Adler sur 14 cas bien traités de vaginite infantile ou des femmes âgées rapportent 9 cas qui ont été guéris d'une façon « foudroyante ». A cette statistique, Adler ajoute 9 cas nouveaux avec 5 guérisons rapides, même lorsqu'ils se compliquaient de conjonctivite, d'arthrite ou de salpingite.

Marcel, dans une communication à la Société de Médecine de Paris avait également insisté sur les avantages de cette chimiothérapie chez l'enfant.

A la « Conférence de Chimiothérapie de la Blennorrhagie » qui eut lieu le 21 mars 1938 au Ministère de la Santé publique, Favre, Gaté, Jambon et Lacassagne ont relaté 17 cas de vulvo-vaginites gonococciques des petites filles, récentes ou anciennes, traitées par le 1162 F ou par le 1399 F, à la dose de 3 gr. par jour au début. Dans 8 cas on relève des résultats rapides et excellents.

Les incidents sont rares : céphalées, diminution passagère des globules rouges et blancs.

Lament et Pautrier considèrent également les effets de la sulfanilamide comme paraissant très favorables.

Faisant une enquête dans les services hospitaliers

de Paris, Marcel a pu recueillir 24 cas qu'il présente sous forme de tableau. Il y avait des cas de vulvo-vaginites blennorrhagiques anciennes traitées, aussi bien que des cas aigus et compliqués. D'après cette statistique il semble que les doses ont été d'autant plus actives qu'elles ont été plus fortes.

Dans la grande majorité des observations aucun incident n'a été signalé, même avec des doses exagérées. Dans un seul cas, intolérance complète et précoce (1399 F).

Sur une statistique personnelle de 15 cas Marcel relève 12 guérisons ; 2 échecs se rapportaient à des cas invétérés. Aucune récurrence chez les malades revues de nombreuses semaines après.

Parmi d'autres auteurs relevons Quintard, Erskine qui déclarent avoir obtenu de bons résultats.

Palazzoli et Bovet ont observé un cas négatif avec la sulfanilamide qui fut guéri ensuite par un autre composé organique du soufre, un sulfone, le 1399 F ou Rodilone.

Martin et Delanoy ont employé le 1162 F dans deux cas. Il s'agissait de deux fillettes âgées respectivement de 6 et 7 ans, atteintes de vulvo-vaginite gonococcique ; l'une d'apparition récente, fut guérie en 8 jours, l'autre, datant de plus de 7 mois et ayant résisté à de nombreux traitements, fut guérie en 15 jours. Aucune rechute après 4 mois, ce qui permet de considérer la guérison comme définitive. Dans les deux cas, en même temps que les injections vaginales d'une solution de permanganate à 1 p. 4.000, ils

ont donné par la bouche 2 gr. par jour dans le premier cas et 1 gr. 50 dans le deuxième cas. Après 8 jours ils ont abaissé ces doses à 1 gr., puis à 0 gr. 50.

Les auteurs reconnaissent que ces doses étaient un peu fortes, quoique fort bien supportées, et actuellement ils préconisent des doses plus faibles.

Boisserie-Lacroix et Hyposteguy ont essayé un nouveau composé organique soufré le 4-(4-aminobenzolsulfonamido)-benzolsulfonediméthylamide) donné comme spécifique des staphylococcies et gonococcies. Dans une de leurs observations il s'agissait d'une fillette de 3 ans atteinte de vulvo-vaginite blennorrhagique traitée à plusieurs reprises sans succès par des injections de vaccin, puis des lavages de permanganate. Après prescription pendant 4 jours de 3 demi-comprimés de 4- (4-amino...), puis le cinquième jour de 1 demi-comprimé, ils ont constaté que :

sous l'effet de cette médication, la température baissa rapidement et l'écoulement se tarit complètement ; aucune réapparition des signes pathologiques dans la suite.

Brown rapporte son expérience avec trois composés organiques différents du soufre : un produit M et B 693 qui, au point de vue chimique, est une 2-(sulfanilyl-aminopyridine) et qu'il employa dans le Service d'enfants depuis mai 1938. Une sulfanilamide, le Pron-tosil album utilisée pour la première fois en octobre 1936. Enfin, comme troisième produit, il prescrit l'Uliron.

Faisant une étude comparée de ces divers produits avec les autres modes de traitement, il trouve :

1° Sur 156 cas traités par badigeonnage local avec une durée de traitement en moyenne de 17 semaines, 103 résultats favorables (65,9 %) et 53 échecs (33,9 %).

2° Sur 36 cas traités par l'œstrine, de 3 à 12 semaines, il obtient 14 cas favorables (38,9 %) et 22 échecs 61,1 %).

3° Sur 31 cas traités par le Prontosil album, pendant 10 à 21 jours il eut 23 cas favorables (74,1 %) et 8 échecs (25,8 %).

4° Sur 27 cas traités par le M et B 693, pendant une durée de 4 jours, 22 cas (81,4 %) réagirent favorablement, tandis que 5 cas (18,5 %) furent suivis d'échec.

5° Six cas seulement furent traités par l'Uliron dont 3 suivis de succès (50 %) alors que les trois autres ne réagirent pas à ce traitement. Il faut dire cependant que ces trois derniers cas furent traités également sans succès par la sulfanilamide.

Brown résume son expérience de la manière suivante :

Vingt-sept cas de vulvo-vaginite blennorragique ont été traités par le M et B 693, trente et un cas par le Prontosil album et six cas par l'Uliron. Au total 64 cas.

Il n'y a pas d'intolérance aux composés organiques du soufre à condition d'un dosage correct employé pendant une courte période.

Les résultats obtenus par l'auteur indiquent : dans

34 cas la guérison se maintient depuis un temps d'observation variant de cinq à treize mois, dans 14 cas, entre trois et dix-neuf semaines. Des échecs sont observés dans 10 cas ; des récives tardives dans six cas.

Les avantages du M et B 693 sur la sulfanilamide sont indiqués par la courte durée du traitement et l'inutilité du traitement local de l'urètre, du vagin et du rectum.

Parmi les auteurs se montrant plutôt pessimistes quant aux résultats de cette indication, citons les suivants :

Schaufler, Kanzler et Schaufler C. ont une expérience personnelle avec la sulfanilamide basée sur cinq cas personnels. Cependant, en plus de leurs propres cas, ils ont pu recueillir des cas d'autres services hospitaliers de dix auteurs différents dont quelques-uns seulement ont été publiés aux Etats-Unis (Hoffman, Carey et Hageman). Toutes ces malades présentaient des frottis ou des cultures positives.

La proportion de leurs guérisons, écrivent-ils, est objectivement peu satisfaisante : sur 188 cas 81 guérisons (43,1 %), quoique la durée du temps de traitement fût courte. Pour les cas qui ont guéri, ils notent les frottis négatifs après en moyenne 7,2 jours, la disparition des symptômes en moyenne après 8,7 jours et la guérison en moyenne après 19,1 jours.

Les examens de sang leur ont permis de constater que la proportion de sulfanilamide était au-dessus de 3 mgr. par 100 cm³ de sang. Ils ont pu confirmer le

fait que les enfants éliminent la sulfanilamide plus rapidement et plus complètement que les adultes. Aussi admettent-ils que pour garder une concentration sanguine plus efficace, le dosage peut être relevé par livre de poids du corps considéré. Ils n'ont constaté aucune réaction alarmante.

Ces auteurs font remarquer qu'un dosage insuffisant n'est pas l'unique facteur des échecs. Ainsi chez des malades recevant des dosages plus élevés, les guérisons ne sont ni plus nombreuses, ni plus précoces. De même, ils n'ont pas observé plus de guérisons en prolongeant le traitement avec des doses plus élevées. Cependant, ils ont pu établir la preuve qu'une administration continue du produit, jour et nuit, au cours de la période de traitement, est importante. Ainsi Scott et Winters, qui ont maintenu une concentration sanguine constante de 2,3 à 5,2 mgr. pour 100 cm³ de sang du médicament prescrit toutes les trois à quatre heures, jour et nuit, ont constaté cinq guérisons dans les cinq cas traités.

Schaufler et ses collaborateurs considèrent que l'hospitalisation est nécessaire pour ces malades, ce qui constitue un inconvénient sérieux. Car, pensent-ils, une médication continue, le repos, les examens de sang et l'observation précise sont essentiels pour déterminer la sûreté et l'efficacité du traitement.

Benson se montre peu satisfait des résultats qu'il a obtenus par la sulfanilamide. Voici ce qu'il écrit : « Nous avons traité de nombreux cas avec peu de succès par ce médicament. »

Ce dernier s'est montré peu efficace dans l'élimination du gonocoque ou dans la prévention des récives. Sur une série de 22 enfants à qui on a donné uniquement de la sulfanilamide, seulement quatre d'entre elles présentèrent une guérison apparente. Dans un autre groupe de 13 cas, cet auteur employa la sulfanilamide associée à l'amniotine ; il ne constata aucune différence avec les cas traités uniquement par l'amniotine.

Cependant Benson reconnaît que ce médicament est bien toléré par les enfants et qu'il n'a constaté aucun effet secondaire préjudiciable, sauf dans un cas une réaction cutanée allergique.

Il conclut, néanmoins, que ce mode de traitement, à son avis, n'est pas désirable dans la pratique d'un dispensaire ; les résultats douteux obtenus justifient difficilement son emploi étant donné les dangers qui peuvent être associés avec son administration.

Certains auteurs ont traité leurs malades en partie en *association* avec d'autres procédés.

Burpee, Robinow et Leslie ont traité 22 fillettes par la sulfanilamide. Les 14 enfants qui réagirent à ce traitement présentèrent des frottis négatifs en l'espace de deux semaines, dont 10 en moins d'une semaine. Dans un cas la fillette reçut de la sulfanilamide pendant sept jours sans résultat. On arrête ce traitement et on la soumet à la *pyrothérapie* ; l'écoulement persiste et l'examen révèle toujours des gonocoques. On reprend la sulfanilamide deux jours après qu'on continue pendant deux semaines. Cette

fois l'écoulement se tarit rapidement et les frottis deviennent définitivement négatifs au sixième jour. Dans deux cas seulement Burpee et ses collaborateurs constatèrent des récidives ou la réapparition des frottis positifs ; il se peut qu'il y ait eu une réinfection, ce qui d'après les auteurs n'était pas impossible. Il est à remarquer, écrivent ces auteurs, que les malades dont l'état ne s'est pas amélioré par la sulfanilamide, présentent souvent par la pyrothérapie une amélioration temporaire marquée alors même que la maladie n'était pas guérie.

Burpee et ses collaborateurs tentèrent d'améliorer leurs résultats. En premier lieu, ils tentèrent d'augmenter la dose de la sulfanilamide de 1 fois $\frac{1}{2}$ à 2 fois la dose primitive pour quelques-unes de leurs malades non guéries par une dose plus faible. Aucune de ces malades ne fut améliorée ou guérie. De même, un traitement prolongé ne guérit aucune malade n'ayant pas présenté des frottis négatifs au cours de deux semaines. Ce mode de traitement a pu tout de même peut-être prévenir des récidives.

En outre, les mêmes auteurs ont tenté d'associer ce traitement à la pyrothérapie. Ce traitement associé fut tenté dans 8 cas ; 2 seulement de ces malades obtinrent des guérisons apparentes et encore une de celles-ci présenta une récidive.

Certains cas font suggérer à ces auteurs que les différences des souches de gonocoques plutôt que des différences dans la constitution des sujets déterminent la susceptibilité à la sulfanilamide. Ceci

expliquerait en même temps, pourquoi certaines malades ayant favorablement réagi à la sulfanilamide peuvent devenir complètement réfractaires à la drogue après avoir contracté une réinfection d'une source différente (Robertson).

Enfin, certains auteurs conseillent l'association de la sulfanilamide avec l'hormone folliculaire.

DOSAGE.

La technique du dosage employée par Gaté et Cuilleret fut la suivante :

avec le 1162 F en comprimés de 0,50 dissous dans un verre d'eau.

Le *traitement d'attaque* est constitué par l'administration de 2 gr. à 2 gr. 50 de médicament par jour en doses fractionnées au cours de la journée, pendant cinq jours consécutifs.

Le *traitement de consolidation* (après disparition du gonocoque), consiste à donner aux malades 1 gr. à 1 gr. 50 de 1162 F pendant une semaine ou deux.

Pour Marcel, la dose utile chez les fillettes serait d'environ 1 gr. 25 par 10 kgr. de poids.

En ce qui concerne la posologie des divers produits employés par Brown, la technique suivie par cet auteur fut la suivante :

La *sulfanilamide* (le Prontosil album) à partir d'août 1937 fut donnée à ses malades tous les jours à raison de 1 gr. 5 ou 2 gr., par doses fractionnées en rapport avec le poids du corps, jusqu'à un total

s'élevant de 16 gr. 5 à 42 gr. Ultérieurement, Brown diminue les doses et la durée du traitement à dix jours : 0 gr. 5, trois fois par jour jusqu'à un total de 15 gr. pour les enfants au-dessous de 25 kgr. ; 0 gr. 5, quatre fois par jour pour les enfants au-dessus de 25 kgr. jusqu'à un total de 20 gr.

Le M et B 693 comprenait une dose totale de 2 à 8 gr., répartis dans la majorité des cas à raison de 0 gr. 25, quatre fois par jour jusqu'à un total de 4 gr.

L'*Uliron* fut donné trois fois par jour à raison de 0 gr. 50 pendant quatre jours, avec une dose totale de 6 gr. pour les enfants pesant au-dessous de 25 kgr. et 0 gr. 5 quatre fois par jour pendant quatre jours, avec une dose totale de 8 gr. pour les enfants ayant un poids dépassant 25 kgr.

Il est à noter qu'en général, tous ces traitements sont effectués sans traitement local ou lavage et uniquement par la voie buccale.

Si le traitement n'agit pas rapidement en 8 à 10 jours au maximum, écrit Marcel, on l'associera au traitement local ; si l'échec se prolonge il faut l'abandonner. Lorsque la sulfanilamide réussit il faut en diminuer, dès que possible, les doses tout en consolidant la guérison pendant une huitaine encore. *De toute façon, avant d'affirmer la guérison, une surveillance prolongée s'impose.*

INCIDENTS DU TRAITEMENT.

En général, la tolérance paraît remarquable même chez l'enfant très jeune, écrivent Gaté et Cuilleret.

Cependant ces auteurs notent parfois une légère asthénie pendant les deux ou trois premiers jours du traitement. Elle n'est que passagère et disparaît malgré la continuation de la thérapeutique. Dans un seul cas ils ont observé de légères céphalées frontales, éphémères, et quelquefois une pâleur du visage sans cyanose. Le produit employé par ces auteurs était le 1162 F.

Par contre, d'autres auteurs ont été moins heureux. Chaniel a observé une éruption scarlatiniforme passagère. Ribadeau-Dumas, chez les nourrissons, n'a pu continuer cette médication par suite de leur cyanose précoce.

Avec le Prontylin, Hageman et Carey ont noté de la cyanose associée à la méthémoglobinémie dans 50 % des cas.

Adler a signalé des signes gastro-intestinaux associés à la méthémoglobinémie dans 50 % des cas.

Brown relève dans sa statistique les incidents suivants :

Avec le Prontosil album dans 4 cas, il y eut des symptômes toxiques qui nécessitèrent l'arrêt de la médication : deux des enfants présentèrent un rash rubelliforme après une dose totale du Prontosil de 16,5 et 20 gr. ; une des fillettes présenta de la cyanose après 16 gr. 5 ; une révéla une douleur abdominale et une légère pyrexie après 17 gr. Une cinquième fillette présenta une céphalée intense et des nausées ; cependant on n'interrompit pas le traitement et ces symptômes finirent par disparaître. En diminuant les

doses pour une nouvelle série de 16 cas, Brown n'observa plus que dans un seul cas une éruption morbiliforme pendant 24 heures qui disparut le lendemain et une éruption urticarienne cinq jours après qui disparut en quelques heures.

En ce qui concerne le M et B 693, Brown fait remarquer que les seules manifestations d'intolérance (vomissements, fièvre) ne furent relevées que dans les cinq des six cas de début, alors que les doses employées étaient trop élevées. Dans la suite, avec le dosage précité, sur les 15 cas traités, il n'observa aucun symptôme d'intolérance.

Par suite du petit nombre de cas soumis à l'Uliron (6 cas) on ne peut porter de jugement définitif sur ses inconvénients possibles ; en tout cas dans ces six cas, Brown ne releva aucun symptôme d'intolérance.

CONCLUSIONS

1° La Chimiothérapie par les composés organiques du soufre de la vulvo-vaginite blennorrhagique des petites filles est de date récente.

2° Tout en étant à ses débuts, cette thérapeutique s'est montrée dans la plupart des cas particulièrement efficace.

3° Elle a l'avantage d'être d'une application aisée, absorption *per os*, d'être acceptée facilement par les enfants.

4° Aux doses thérapeutiques, ces produits ne semblent pas toxiques ; les échecs et les incidents observés sont dus, en général, à des erreurs de technique (dosage, durée, produits employés).

5° La thérapeutique par les corps organiques soufrés constitue un progrès considérable dans le traitement des vulvo-vaginites blennorrhagiques.

Vu : Le Président de la thèse
M. MONDOR.

Vu : Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ADLER (E. L.). — Traitement des infections blennorrhagiques chez les enfants par la sulfanilamide. *Amer. Jour. Dis. Child.*, déc. 1938, t. 56, pp. 1242-1247.
- AMMERMAN (O.). — Traitement par l'Uliron de la blennorrhagie de l'enfant. *Praxis*, févr. 1939, t. 10, pp. 66-68.
- BENSON (R. A.). — Vaginite blennorrhagique chez les enfants. *Arch. Pédiat. cot.*, 1938, t. 55, pp. 632-638.
- BOISSERIE-LACROIX et HYPOUSTEGUY. — Essais thérapeutiques d'un nouveau dérivé diméthylamidé. *Jour. de Méd. Bordeaux*, 7-14 mai 1938, t. 115, pp. 537-539.
- BROWN (D. K.). — Chimiothérapie de la vulvo-vaginite, avec référence spéciale au M et B 693. *Brit. med. Jour.*, 18 fév. 1939, t. 1, pp. 320-323.
- BURPEE (C. M.), ROBINOW (M.) et LESLIE (J.-T.). — Vaginite blennorrhagique chez les fillettes traitées par l'œstrine (theeline), la fièvre et la sulfanilamide. *Amer. Jour. Dis. Child.*, janv. 1939, t. 57, pp. 1-14.
- GABRIELOVA (Z.). — Traitement de la blennorrhagie chez les enfants. *Casop. lék. česk.*, 6 janv. 1939, t. 78, pp. 29-31.
- GATÉ (J.) et CUIILLERET (P.). — Le traitement des vulvo-vaginites gonococciques infantiles par le 1162 F. *Rev. franç. Gynéc. Obst.*, sept. 1938, t. 33, pp. 746-756.
- HOBERG (J. E.) et RECK (L. E.). — Relation de 50 cas d'infection blennorrhagique chez les enfants traités par la sulfanilamide. *Ohio State Med. Jour.*, nov. 1938, t. 34, pp. 1249-1250.
- HOFFMANN (S. J.), SCHNIEDER (M.), BLATT (M. L.) et HER-

- ROLD (R. D.). — La sulfanilamide dans le traitement de la vulvo-vaginite blennorrhagique. *Jour. Amer. Med. Ass.*, 7 mai 1938, t. 110, pp. 1541-1543.
- HOLMES (J. W.), JONES (J. A.) et GILDEROLEEVE (N.). — Emploi de la sulfanilamide dans les infections blennorrhagiques des enfants. *Jour. Pediat.*, mai 1938, t. 12, pp. 610-615.
- MARCEL (J.-E.). — La vulvo-vaginite gonococcique des petites filles et son traitement. *Rev. franç. Gynéc. Obst.*, mai 1938, t. 33, pp. 396-439.
- MARTIN (R.) et DELAUNAY (A.). — Action favorable du sulfanilamide (1162 F) associée à un traitement local, dans les vulvo-vaginites gonococciques des petites filles. *Bull. Soc. Pédiat. Paris*, fév. 1938, t. 36, pp. 112-115.
- OPPENHEIM (M.) et WANDERER (E.). — Sur le traitement par l'Uliron de la vulvo-vaginite de l'enfant. *Acta dermo-sif.*, nov. 1938, t. 30, pp. 71-76.
- REBOIRAS (J. J.). — Contribution au traitement de la blennorrhagie infantile. *Arch. argent. de pediat.*, mars 1938, t. 9, pp. 252-264.
- RORKE (M.). — La blennorrhagie chez les femmes et les enfants. *Lancet*, 23 avril 1938, t. 1, pp. 932-936.
- SCHAUFFIER (G. C.), KANZIER (R.) et SCHAUFFIER (C.). — Traitement de 256 cas de l'infection du vagin impubère ; déductions pratiques, avec étude de l'emploi du sulfanilamide dans le traitement. *Jour. Amer. Med. Ass.*, 4 févr. 1939, t. 112, pp. 411-417.
- VAN SINTJAN. — La sulfanilamide dans le traitement de quelques vulvo-vaginites. *Jour. belge d'Urol.*, avril 1938, t. 11, pp. 173-178.
- WISHENGRAD (M.). — La vaginite blennorrhagique chez les enfants. *Jour Social. Hyg.*, janv. 1938, t. 24, pp. 41-45.
- XX. — Vulvo-vaginite des petites filles. *Lancet*, 23 avril 1938, t. 1, pp. 960-965 ; *Brit. med. Jour.*, 20 avril 1938, I, pp. 9-1-965.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction.....	9
Aperçu clinique sur la vulvo-vaginite blennorrhagique des petites filles.....	10
Les composés organiques du soufre.....	14
Traitement	16
Dosage	25
Incidents du Traitement.....	26
Conclusions.....	29
Bibliographie.....	30
